

Patent Literature Info

Application Number	94112257
Publication Number	1105994
Approval Number	1035672
Application Date	1994.08.08
Publication Date	1995.08.02
Approval Pub. Date	1997.08.20
Granted Patent Date	Preparation method of 3-(methyl-imidazolyl) methyl-tetrahydro-carbazolone
Granted Pub. Date	C07D233/64; C07D209/86
Title	18D; 16D
Intl. Class. Nr.	31
Category Class. Nr.	Shanghai Medical Univ.; Shanghai Medical Univ. (200032)
Priority Data	Dong Jichang; Dong Jichang WU GUIQIN
Country & City Code	31116The Patent Agency of Shanghai Medical University (200032)No.138 Medical College Road, Shanghai
Applicant(s) Name	
Postal Code	
Inventor(s) Name	
Attorney & Agent	
Agency Code	
Agency Address	
Microfiche Nr.	
Legal Status	Granted patent
Finishing result	
Document Page(s)	004
Figure Page(s)	
Amount of claim(s)	003
Abstract	The process for preparing a medical heterocyclic compound, 3-(methyl imidazolyl) methyl-tetrahydro-carbazolone features one-pass reaction simplified technology, low cost and high yield.



[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94112257.3

[51]Int.Cl⁶

C07D233 / 64

[43]公开日 1995年8月2日

[22]申请日 94.8.8

[71]申请人 上海医科大学

地址 200032上海市医学院路138号

[72]发明人 董纪昌

[74]专利代理机构 上海医科大学专利事务所

代理人 吴桂琴

C07D209 / 86

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 3-(甲基咪唑基)甲基-四氢-呋唑酮新的制备方法

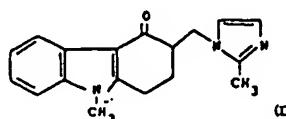
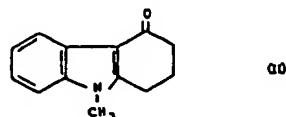
[57]摘要

本发明涉及一种医药用杂环化合物新的制备方法。

本发明是用化学结构式(II)为原料，一步反应，

制备化学结构式(I)的化合物的方法。

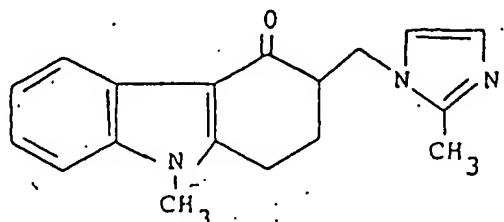
本发明所涉及的方法，缩短了反应步骤，简化了工序，减少了操作程序，降低成本，提高得率，有利于工业生产。



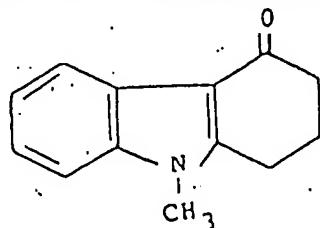
(BJ)第 1456 号

权 利 要 求 书

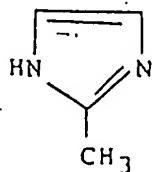
1 一种制备式(I)化合物《3-(甲基咪唑基)甲基-四氢-呋唑酮新的制备方法》的方法，



其特征是用式(II)的化合物为原料，



在仲胺类或它的盐和甲醛溶液或它的聚合物作用下，与式(III)的化合物或它的盐进行反应，生成式(I)的化合物。



2 根据权利要求(1)的方法，用式(II)的化合物与反应物直接进行反应；或用无机酸、有机酸；或用酸性离子交换树脂作催化剂进行反应。

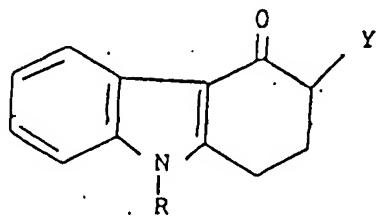
3 根据权利要求(1)的方法，其反应在极性或非极性的有机溶剂中进行。

说 明 书

3 - (甲基咪唑基) 甲基 - 四氢 - 咪唑酮新的制备方法

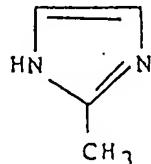
本发明是一种医药用杂环化合物新的制备方法。

已有文献报道 (Eur. J. Cancer Clin Oncol Vol. 25, Suppl 1 pp 861; 中国医药工业杂志, 1993, 24 (4), 145), 是用通式IV 化合物为原料,

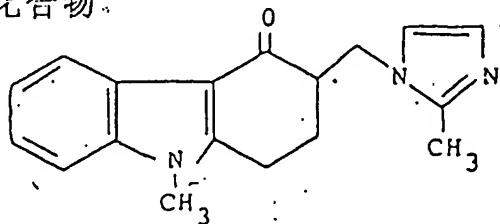


(式中R=H, -CH₃; Y表示一个活性取代基)

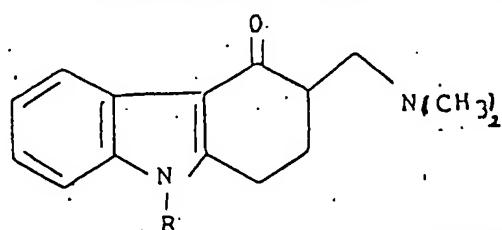
与式(Ⅲ)2 - 甲基咪唑或其盐反应,



制备成式(I)化合物。

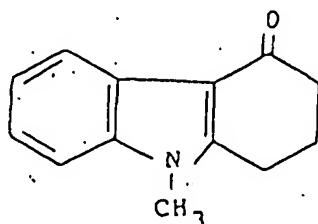


若通式IV 中Y=-CH₂N(CH₃)₂, 即式(V)的化合物。



(式中 R=H, -CH₃)

已有文献报道制备式(V)化合物的方法(J. Med. Chem., Vol 15, No. 8, P875, 1972), 是用式(II)的化合物



与盐酸甲胺和多聚甲醛反应制备成式V的化合物。

本发明提供一种《3-(甲基咪唑基)甲基-四氢-呋唑酮新的制备方法》，式(I)化合物的制备可以不通过有一个活性取代基的式(N)化合物，而是用没有Y活性取代基的式(II)化合物。用式(II)化合物与仲胺类或它的盐、甲醛溶液或它的聚合物及式(III)2-甲基咪唑或它的盐直接一步反应制备成式(I)的化合物。本发明新的制备方法在生产上可缩短反应步骤，简化溶剂萃取分离，分步精制纯化等工序，由此，减少了溶剂的用量40%，降低了生产成本，而且产量提高30%左右。用酸性离子交换树脂催化此类反应是一种新的方法，反应条件缓和，而且可方便地用过滤方法从反应体系中除去，生成的产物颜色较浅，容易精制纯化。

在本发明所涉及的方法中，仲胺类用通式为R₁R₂NH表示：R₁R₂可以相同或者不相同，各代表低级烷基、芳基或芳烷基，或R₁和R₂和氮原子一起相互连结成一个5个原子或6个原子的环。其中以盐酸二甲胺为好。

在本发明所涉及的方法中，甲醛溶液或它的聚合物，其中以多聚甲醛为好。

在本发明所涉及的方法中，用极性或非极性溶剂，包括醇(甲醇、乙醇等低级脂肪醇)；酮(丙酮、甲乙酮等)；酯(醋酸乙酯)；酰胺(二甲基甲酰胺)；卤代链烷烃(氯仿、二氯甲烷等)；或它们的混合物。其中以醇类为好。

在本发明所涉及的方法中，用无机酸（盐酸、磷酸、硫酸等）；有机酸（甲酸、乙酸、丙酸等），或用离子交换树脂（磺酸型、羧酸型、磷酸型）进行催化。其中以磺酸型离子交换树脂催化为好。用离子交换树脂进行催化，反应后能方便地用过滤方法除去，便于生产操作，且反应液的颜色较浅，容易精制纯化。

在本发明所涉及的方法中，反应温度可选择在20-140℃范围内进行。其中以80-130℃为好。反应时间在80-200小时，其中以100-150小时为好。

本发明制备成式(I)的化合物用常规成盐的方法，用盐酸在溶剂中制备成式(I)含结晶水的盐酸盐。该化合物可用于治疗肿瘤病人由于化疗、放疗引起的恶心、呕吐的副作用。

下列实例说明本发明，但本发明不受实例所限制，温度用摄氏度(℃)表示。熔点测定用毛细管法。

实例1：

2,3二氢-9-甲基-1H-咔唑-4-酮(式Ⅱ)3.0克、多聚甲醛3.0克、盐酸二甲胺6.0克、2-甲基咪唑3.0克及732型号离子交换树脂6.0克于138毫升乙醇中，加热搅拌反应。加热温度在50-140℃范围内。反应时间在80-200小时的范围内。反应完成后，析出固体，经分离纯化，干燥，得式(I)化合物1.8克，熔点229-30℃。

实例2：

式(Ⅱ)化合物1.0克、多聚甲醛1.0克、盐酸二甲胺2.0克、2-甲基咪唑1.0克、浓盐酸1.0毫升于46毫升乙醇中，加热搅拌反应。加热温度在50-140℃范围内，反应时间在80-200小时的范围内。反应完成后，析出固体，经分离纯化，干燥，得式(I)化合物0.4克，熔点230-31℃。

实例3：

式(Ⅱ)化合物0.6克、多聚甲醛1.0克、盐酸二甲胺2.0克、2-甲基咪唑0.5克于23毫升乙醇中，加热温度在60-140℃范围内，反应时间在80-200小时的范围内。反应完成后，析出固体，经分离纯化，干燥，得式(I)化合物0.1克，熔点229-30℃。

实例4：

式(I)化合物0.1克、异丙醇7毫升，在室温搅拌状态下，逐渐滴加浓盐酸10滴，继续搅拌2小时，抽滤干燥，得式(I)化合物含结晶水盐酸盐白色结晶0.1克，熔点175-6℃。

Chinese Patent 94 112257 (CN 1105994A)

(The patent disclosed a process for preparing compound I features one-pass reaction simplified technology, low cost and high yield).

Example 1:

A mixture of 3.0 g compound II, 3.0 g paraformaldehyde, 6.0 g dimethyl amine HCl salt, 3.0 g compound III and 6.0 g ion-exchange resin (type 782) in 138ml ethanol was stirred with heating. Temperature was around 50~140°C and reaction time was around 80~200 hours. While finished, the solid was precipitated. After separation, purification and drying, 1.8 g compound I was obtained with mp. 229-230°C.

Example 2:

A mixture of 1.0 g compound II, 1.0 g paraformaldehyde, 2.0 g dimethyl amine HCl salt, 1.0 g compound III and 1.0 ml concentrated HCl in 46 ml ethanol was stirred with heating. Temperature was around 50~140°C and reaction time was around 80~200 hours. While finished, the solid was precipitated. After separation, purification and drying, 0.4 g compound I was obtained with mp. 230-231°C.

Example 3:

A mixture of 0.5 g compound II, 1.0 g paraformaldehyde, 2.0 g dimethyl amine HCl salt, 0.5 g compound III in 23 ml ethanol was stirred with heating. Temperature was around 50~140°C and reaction time was around 80~200 hours. While finished, the solid was precipitated. After separation, purification and drying, 0.1 g compound I was obtained with mp. 229-230°C.

Example 4:

A mixture of 0.1 g compound I in 7 ml isopropanol was stirred at room temperature. 10 drops concentrated HCl was added dropwise. After further stirring for 2 hours it was concentrated to obtain a white crystal of compound I HCl salt, hydrate (0.1 g, mp. 175-6°C).